



**Universidad**  
Zaragoza



Facultad de Ciencias  
**Universidad** Zaragoza

Trabajo de fin de grado

# **Medicamentos biosimilares**

## **Biosimilar drugs**

Autor

Aarón Expósito Mur

Tutores

Manuel José López Pérez

María Luisa Bernal Ruiz

Grado en Biotecnología

Departamento de Farmacología y Fisiología

2018

## Índice

Resumen .....	2
Abstract .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVO .....	6
Metodología.....	6
RESULTADOS .....	6
¿Qué es un biosimilar? .....	6
Proceso de producción de un medicamento biosimilar .....	7
Consideraciones farmacoeconómicas de la producción.....	8
Desarrollo de un biosimilar .....	8
Métodos analíticos .....	10
DISCUSIÓN .....	14
¿Qué no es un biosimilar? .....	14
Aspectos legales y económicos de los biosimilares .....	16
Directrices.....	16
Acceso al mercado .....	18
Caso práctico: Desarrollo de un biosimilar, CT-P13.....	19
CONCLUSIÓN .....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	24

## Resumen

Los medicamentos biosimilares son medicamentos biológicos que han demostrado ser equivalentes a un determinado fármaco biológico innovador en cuanto a eficacia y seguridad. Los medicamentos biológicos son producidos en organismos vivos, como células de mamífero o levaduras. La Agencia Europea del Medicamento fue pionera al redactar las primeras directrices que regulan la aprobación de los biosimilares, que sirvieron como modelo a las demás agencias reguladoras.

Para aprobar los biosimilares, en su desarrollo se llevan a cabo diferentes estudios cuyo objetivo es determinar su equivalencia al fármaco innovador que los inspira. La base de la evidencia para demostrar dicha equivalencia se logra aplicando técnicas analíticas, con las que lograr una amplia caracterización físico-química y biológica, en contraste con la importancia de los ensayos clínicos en el caso de los innovadores. Esto permite reducir los costes del desarrollo del fármaco, por lo que tienen un precio notablemente inferior.

Los medicamentos biosimilares suponen una de las aproximaciones más prometedoras para la reducción y control del gasto, ya que los medicamentos biológicos componen una de las partes más importantes del gasto en fármacos por parte de los sistemas nacionales de salud, especialmente en el caso de los países con las economías más desarrolladas. El abaratamiento del coste permite también mejorar la accesibilidad a los fármacos de naturaleza biológica, ya que se trata de medicamentos con un elevado precio, que los excluye de su uso por parte de la mayoría de la población mundial.

Palabras clave: biosimilar, técnicas analíticas, gasto farmacéutico

## Abstract

Biosimilars are biological drugs that have proved to be equivalent to a certain innovative biological drug in terms of efficacy and safety. Biological drugs are produced in living organisms, such as mammalian cells or yeast. The European Medicines Agency was a pioneer enacting the first guidelines that regulate the approval of biosimilars which were a model for the other regulatory agencies.

Biosimilars approval requires different studies carried out in order to determine their equivalence to the innovative drug that inspires them. The basis of the evidence to demonstrate this equivalence is achieved by applying analytical techniques, with which to achieve a broad physical-chemical and biological characterization, in contrast to the importance of clinical trials in the case of innovators. This allows the reduction of production costs of biosimilar drug development, so they have a significantly lower price.

Biosimilar medicines represent one of the most promising approaches for the control and reduction of costs, since biological medicines make up one of the most important parts of drug expenditure in national health systems, especially in the case of countries with the most developed economies. The cheaper cost also allows to improve the accessibility to drugs of biological nature, since they are drugs with a high price, which excludes them from use by most of the world population.

Key words: biosimilar, analytical techniques, drug expenditure

## INTRODUCCIÓN

La aparición de los **medicamentos biológicos** supuso una revolución en el mundo de la terapia, al igual que lo hicieron los antibióticos o las vacunas. Son fármacos con un elevado coste, lo cual supone un problema para garantizar una sanidad accesible y sostenible, teniendo en cuenta que el uso y desarrollo de estos fármacos va a continuar en aumento. Es por este motivo por lo que el uso de estos medicamentos biológicos se ha visto reducido a los países con poblaciones más enriquecidas, ya que la mayor parte de la población mundial queda excluida de esta posibilidad de tratamiento al ser incapaces de sufragar su gran coste.

Una de las principales piedras angulares en la **armonización** del control del gasto y calidad terapéutica es la irrupción de los **fármacos biosimilares** (figura 1), que son también medicamentos biológicos, que presentan un **perfil de eficacia y seguridad equivalentes** al del medicamento biológico innovador en el que se encuentran inspirados y con el que compiten una vez expirada la patente de este. Es decir, los fármacos biosimilares son comparables al medicamento de referencia.

Por lo general este tipo de fármacos **tienen un precio notablemente inferior**, ya sea porque el proceso de manufactura es más eficiente o porque los costes de desarrollo se reducen al poder ser extrapolados los datos clínicos a partir del fármaco innovador, en el caso de que las autoridades reguladoras lo admitan, lo que implica una inversión significativamente menor.

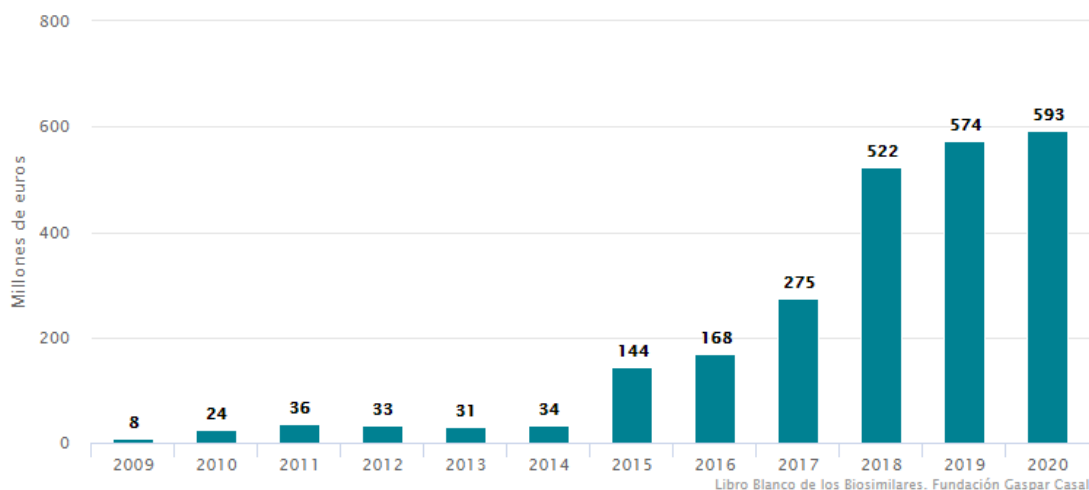


Figura 1. Evolución del ahorro consecuencia de la introducción de los biosimilares en el SNS 2009-2020

Algunas de las indicaciones de los medicamentos biológicos para los que ya existen biosimilares en el mercado son las **patologías crónicas** que, normalmente, implican largos períodos de tratamiento, por lo que suponen un gasto significativo. Ejemplos de ellas son la artritis reumatoide, la diabetes mellitus, la anemia, enfermedades inflamatorias, trastornos del crecimiento, trombosis, neutropenia, osteoporosis, tratamientos de fertilidad o diferentes tipos de cáncer.

La mejora de la accesibilidad a este tipo de tratamientos puede tener un gran impacto socioeconómico, tanto de ahorro para los propios sistemas nacionales de salud, como

para la economía del propio paciente y su entorno. La **optimización y racionalización del gasto farmacéutico** resulta imprescindible dada la necesidad de garantizar un servicio sanitario apropiado y se hace especialmente necesario en situaciones de limitación de recursos económicos como la actual.

La obtención de biosimilares compone un sector que presenta **una tendencia muy activa**, maneja un volumen económico muy importante y se encuentra en cambio constante. A pesar de que cada vez es más extendido el conocimiento de estos medicamentos, siguen existiendo ciertas imprecisiones o confusiones que surgen debido a la elevada producción científica (figura 2) y rápido desarrollo de los mismos en diferentes partes del mundo. (1) (2)

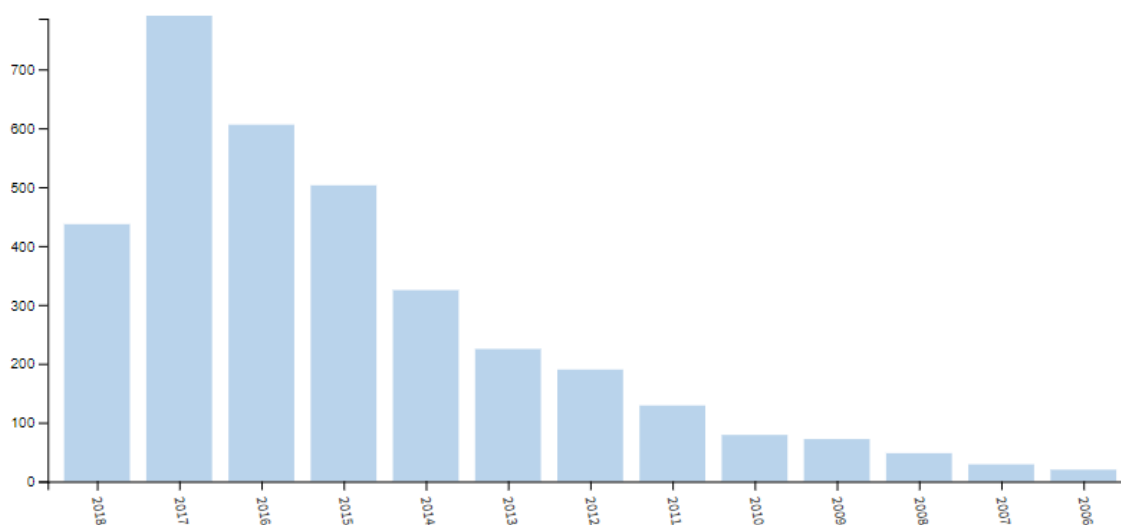


Figura 2. Evolución del número de publicaciones relacionadas con biosimilares desde la aprobación del primer biosimilar hasta la actualidad 2006-2018 (8 de septiembre)

Muchos de los medicamentos biológicos innovadores han perdido la protección ofrecida por la patente o la perderán en los próximos años (tabla 1) (3), por lo que una gran cantidad de fondos privados se están destinando a la investigación y desarrollo de fármacos biosimilares. Esta tendencia queda reflejada en la aprobación de nuevos biosimilares año tras año. (1)(2)

Actualmente la lista de medicamentos biosimilares recomendados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) engloba a 46 de ellos (tabla 2), a los que han de añadirse los aprobados en 2018: Semglee®, Herzuma®, Halimatoz®, Hefiya®, Kanjinti®, Trazimera® y Zessly®

Nombre comercial	Principio activo	Ventas 2013 (miles millones \$)	Perdida patente UE / USA
Humira®	adalimumab	11,0	2018 / 2016
Enbrel®	etanercept	8,8	2015 / 2028
Remicade®	infliximab	8,4	2015 / 2018
Lantus®	insulina glargina	7,6	expirada / expirada
Mabthera®	rituximab	7,5	expirada / 2016
Avastin®	bevacizumab	6,7	2019 / 2017
Herceptin®	trastuzumab	6,6	expirada / 2019
Neulasta®	pegfilgrastim	4,4	2015 / expirada
Lucentis®	ranibizumab	4,2	2016 / 2016
Avonex® / Rebif®	interferon beta-1A	3,0	expirada / expirada
Novomix® / Novorapid®	insulina aspart	3,0	2015 / 2015
Synagis®	palivizumab	1,1	expirada / 2016
Erbitux®	cetuximab	0,9	2015 / 2015

Tabla 1. Se muestran los principales fármacos biológicos que han perdido la patente en los últimos años

## Medicamentos biosimilares recomendados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (noviembre de 2017)



Tabla 2. Medicamentos biosimilares recomendados por la EMA hasta el año 2017, ordenados por principio activo. La gráfica que muestra el número de biosimilares aprobados cada año.

## OBJETIVO

---

Este trabajo de fin de grado pretende ser una revisión sistemática sobre la actualidad de los medicamentos biosimilares, prestando especial énfasis a los aspectos de interés biotecnológico. Además de ser una herramienta de difusión que permita, de un modo sencillo, una rápida comprensión e introducción al estado del arte de los biosimilares, centrándose en los aspectos bioquímicos o proteómicos de mayor interés, así como en producción y caracterización de estos.

### Metodología

Para llevar a cabo la revisión que conforma este trabajo de fin de grado se hizo uso del gestor de referencias bibliográficas Mendeley, tanto para la gestión de la información recabada como para generar las consiguientes referencias bibliográficas.

La estrategia de búsqueda consistió en la consulta de diversas bases de datos, todas ellas de ámbito internacional, englobando algunas especializadas como es el caso de PubMed y otras multidisciplinarias como Web of Science, Scopus o Google Scholar.

Cabe destacar la aportación de bibliografía específica por parte del Dr Gomollón.

## RESULTADOS

---

### ¿Qué es un biosimilar?

Un fármaco biosimilar es un producto bioterapéutico que es **considerado similar a un biológico innovador en cuanto a eficacia, seguridad y calidad** se refiere. El término biosimilar procede de 'medicamento biológico similar' acuñado por la Comisión Europea y que se ha visto reducido a biosimilar tal y como se recoge ahora en los artículos científicos y la documentación de las diferentes entidades reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento o la 'Food and Drug Administration' (FDA). (4)

El término biosimilar fue acuñado y empleado en primer lugar en las directrices publicadas desde la Comisión Europea 2003/63/EC y 2004/27/EC con las que la UE se convirtió en pionera al establecer el primer marco regulador para la aprobación de biosimilares. (3)

Los biosimilares son medicamentos biológicos que, por lo tanto, **proceden de organismos vivos**. La producción de biosimilares es un proceso muy complejo para el que se requiere de un diseño muy preciso y robusto, puesto que son productos muy sensibles a cualquier alteración del proceso productivo. También los procesos de purificación son complejos, se aplican protocolos con diferentes técnicas de proteómica de un modo secuencial. (5)

En abril de 2006 se aprobó el primer biosimilar por parte de la UE, **Omnitrope®** que contiene somatotropina como principio activo. Con el paso de los años se aprobaron diferentes biosimilares con principios activos de baja complejidad, como el filgrastim (tratamiento de neutropenia), o la insulina glargina (tratamiento de diabetes mellitus).



No fue hasta el año 2013 en el que se aprobó CT-P13, que recibió el nombre comercial de **Remsina®** y que contiene como principio activo **infiximab**, que hasta ese momento se encontraba en el mercado en exclusividad como Remicade®. Se trata del primer anticuerpo monoclonal para el que se aprueba un biosimilar, es a partir de ahí cuando el interés y la inversión en el desarrollo de este tipo de medicamentos se dispara.

La gran mayoría de los medicamentos biosimilares lanzados al mercado en los últimos años, así como los que serán lanzados próximamente, son también **medicamentos biotecnológicos**, es decir, que ha sido necesaria, también, la utilización de **herramientas de ingeniería genética** para lograr un apropiado sistema de expresión. (2)

Un biosimilar debe cumplir las siguientes características:

- Alta similitud con el bioterapéutico de referencia en cuanto a propiedades químicas, físicas y biológicas, así como a nivel estructural.
- No presentar diferencias clínicamente relevantes, para lo que en el desarrollo de un biosimilar se llevan a cabo ensayos clínicos.
- Limitada variabilidad, el rango permitido es idéntico al de los lotes del producto de referencia.
- Mismos estándares de calidad, seguridad y eficacia. (6)

### Proceso de producción de un medicamento biosimilar

El proceso de producción de un medicamento biosimilar requiere de operaciones especializadas y costosas en términos temporales y económicos. El primer paso a realizar es la **obtención de una línea celular** que contenga el material genético necesario para producir cantidad suficiente del producto de interés y con las modificaciones post-traduccionales requeridas.

Para ello se requiere en primer lugar de un **extenso conocimiento sobre el producto de referencia**. Se puede obtener gran cantidad de información gracias a la **caracterización estructural y funcional del producto de referencia utilizando diversos métodos analíticos**.

Es decir, se sigue un proceso de **ingeniería reversa** que nos permite deconstruir el producto de referencia para obtener el conocimiento necesario sobre el mismo para tratar de replicarlo. Una vez obtenida la línea celular, el proceso de producción es cíclico y consta de tres partes fundamentales: expansión del cultivo y expresión del producto, aislamiento y purificación con diversas técnicas (figura 3) y finalmente, la formulación y preparación del fármaco para el uso clínico. (7)(8)



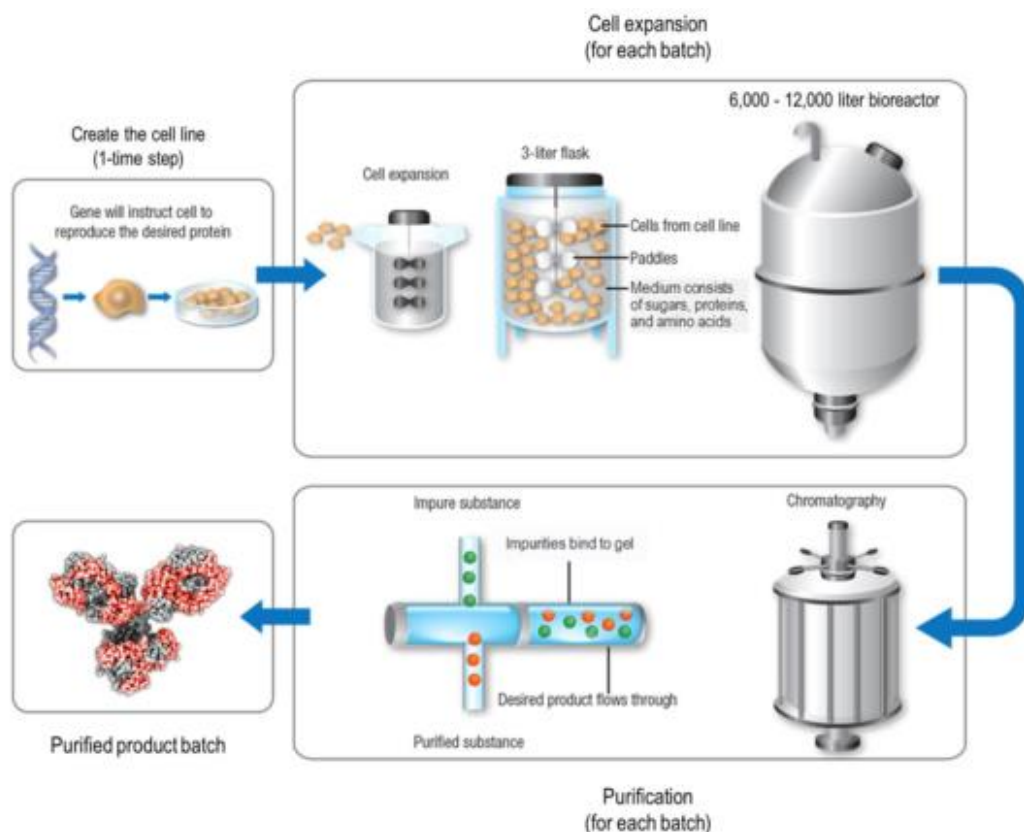


Figura 3. Esquema del proceso de producción de un fármaco bioterapéutico.

## Consideraciones farmacoeconómicas de la producción

Los procesos de manufactura de los fármacos están en **constante mejora** con el fin de optimizar la eficiencia, productividad y la relación calidad/precio. Sin embargo, debido a la complejidad de los procesos y la sensibilidad de los productos, **pequeños cambios pueden suscitar diferencias notables en el producto final**, por lo que la posibilidad de reducción de costes se puede encontrar comprometida por las características del producto particular.

Estos cambios se pueden manifestar como variaciones en el patrón de glicosilación, modificación del estado redox, alteración de los diferentes niveles estructurales o cambios conformacionales, pérdida de grupos y diferentes modificaciones post-traduccionales que pueden, por ejemplo, en el caso de los anticuerpos monoclonales, modificar tanto la estructura como las propiedades de la unión antígeno-anticuerpo, con las notables repercusiones clínicas que podría llegar a implicar.

Por ello, para el diseño de los procesos de producción se requiere un gran conocimiento de estos, ya que han de encontrarse estrictamente regulados y monitorizados en todo momento, debido a la sensibilidad de sistemas de producción biológicos. (8)

## Desarrollo de un biosimilar

Las fases para el desarrollo de un medicamento biosimilar son diferentes a las de un medicamento biológico innovador (figura 4). En el caso de los biológicos innovadores, así como de los fármacos innovadores como norma general, se presta especial énfasis a los estudios a nivel clínico para demostrar su eficacia y seguridad.

En cambio, en el caso de los fármacos biosimilares, el grueso de los recursos dedicados se centra en las fases preclínicas que permiten demostrar la equivalencia con el fármaco de referencia. Este es uno de los principales motivos de abaratamiento del coste por parte de los biosimilares, ya que no es necesaria la gran inversión que requiere el desarrollo del innovador en relación con los ensayos clínicos, con sus indicaciones clínicas correspondientes. (6)

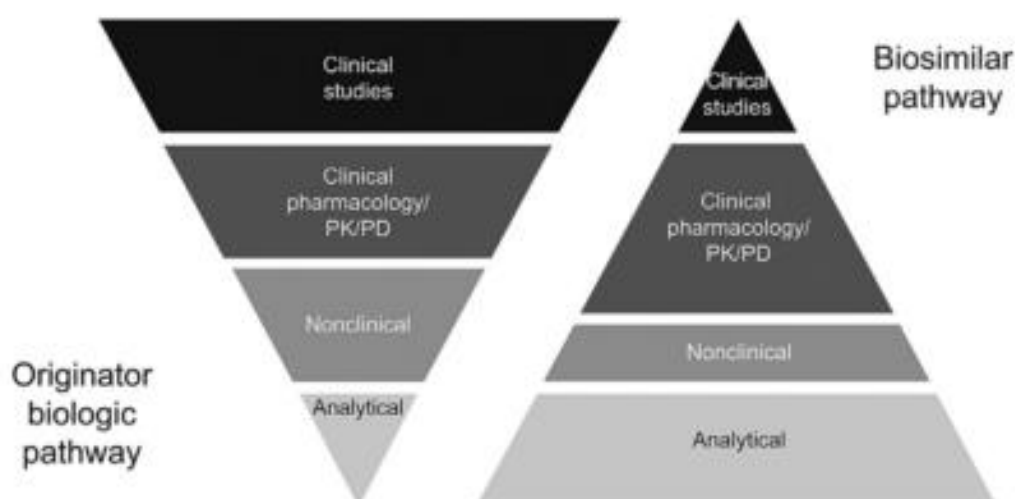


Figura 4. Comparación de la importancia relativa de las diferentes fases necesarias para la aprobación de un biológico innovador o biosimilar.

Los primeros pasos en la producción de un biosimilar siguen un proceso iterativo y son **esenciales** para lograr un producto de gran similitud (figura 5), se basa en la **caracterización biológica y físico-química** del producto en desarrollo y de un exhaustivo **ejercicio de comparabilidad** frente al fármaco de referencia. El número de iteraciones aumenta notablemente a medida que la complejidad y tamaño del producto a desarrollar aumentan.

Las características fundamentales del producto en desarrollo han de ser logradas en estas primeras fases, ya que las fases posteriores no permiten compensar la falta de similitud derivada de las primeras. Las técnicas analíticas que nos permiten caracterizar las biomoléculas están en rápido desarrollo. (9)

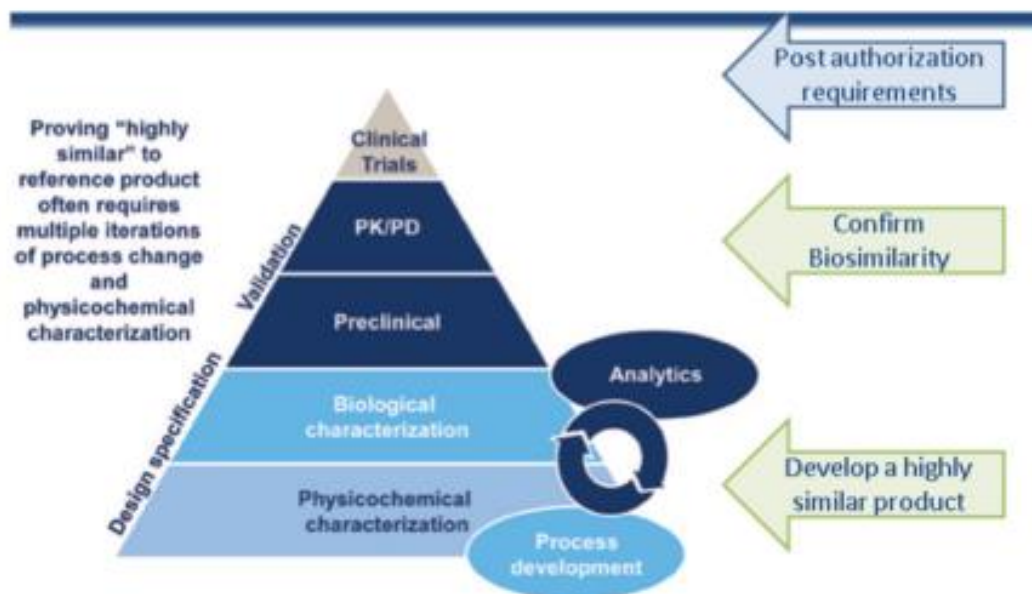


Figura 5. Diagrama de las fases del desarrollo de un biosimilar.

La importancia de las técnicas analíticas se basa en el concepto de bioequivalencia y en la **suposición fundamental de bioequivalencia**, que asume que si dos productos terapéuticos son bioequivalentes su efecto terapéutico esperado será consiguientemente equivalente.

La aprobación de un fármaco biosimilar depende pues, esencialmente, de la capacidad de demostrar dicha bioequivalencia respecto al fármaco de referencia, y esta depende fundamentalmente de las primeras fases del proceso de desarrollo. De ahí que la evaluación analítica de los productos sea el **factor clave** en el desarrollo de los biosimilares.

Posteriormente se llevan a cabo la fase **preclínica** y los estudios previos de **farmacocinética y farmacodinámica** (PK/PD) (figura 5), a los que seguirán los ensayos clínicos procedentes. En el caso de aparecer **diferencias estructurales mínimas**, como producto de la complejidad del desarrollo de este tipo de fármacos, se realza la importancia del **análisis clínico** (figura 5), ya que se ha de demostrar que dichas diferencias no promueven un perfil significativamente distinto en lo que a efecto terapéutico y garantías clínicas se refiere. (10)

## Métodos analíticos

Encontramos una **gran variedad de técnicas analíticas** de interés en la caracterización de los biosimilares, sin que exista un grupo de técnicas que permitan analizar su totalidad, ya que los requerimientos y la complejidad varían entre los diferentes productos.

El objetivo de la evaluación analítica es dilucidar los elementos estructurales y funcionales tales como el patrón de glicosilación, las modificaciones post-traduccionales, la secuencia de aminoácidos, la pureza, el grado de heterogeneidad, la estructura y carga, o las características bioactivas que puedan tener repercusiones a nivel clínico.

Para la determinación de la **secuencia de aminoácidos y de la masa molecular** una de las técnicas más empleadas es el uso de la espectrometría de masas acoplada a una fuente de ionización tipo electrospray (**ESI-MS**). Esta técnica resulta especialmente útil para el análisis de los principales glicanos. La determinación del **patrón de glicosilación del fragmento cristizable (Fc)** de los anticuerpos resulta fundamental, ya que características como el potencial antigénico o su comportamiento a nivel farmacodinámico son susceptibles de variar en función de dicho patrón. (7)

Los anticuerpos monoclonales (mAbs), como la mayoría de las glicoproteínas extracelulares y proteínas terapéuticas, son glicosiladas en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi. Los mAbs poseen un **sitio de N-glicosilación conservado** en la región Fc en la posición **N297** y aproximadamente un 20% posee además un segundo sitio de N-glicosilación localizado en la región variable.

En general, los mAbs presentan **N-glicanos que no alcanzan una gran complejidad**. Su contenido en ácidos siálicos es significativamente inferior a otras glicoproteínas y no suelen presentar más de dos antenas, que se componen fundamentalmente de manosa (figura 6). Tienen funciones estructurales importantes ya que estabilizan el dominio C-terminal y su deglicosilación reduce la estabilidad y favorece la agregación de las IgGs.

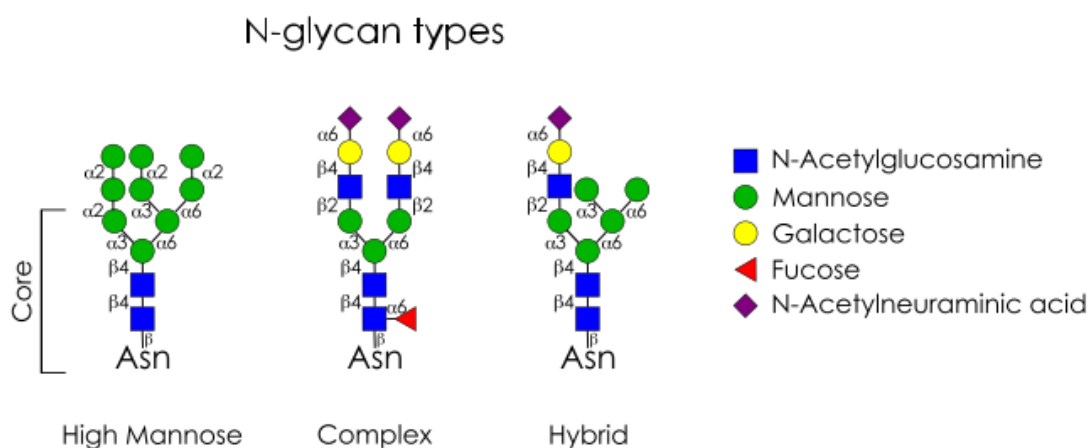


Figura 6. Ejemplos de glicosilación de diferente complejidad.

Los N-glicanos de mayor complejidad, por ejemplo, un complejo bi-antenario con galactosilación terminal, favorecen la **apertura del dominio C-terminal**, asemejándose este a una estructura de herradura. Por su parte, los N-glicanos de menor complejidad y tamaño favorecen una **conformación cerrada**. Las funciones efectoras derivadas de la interacción de la región Fc con sus receptores se verá notablemente influenciada por la presencia de una u otra conformación.

La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (**ADCC**) se induce tras la unión de la región Fc a los receptores tipo Fc-γ (FcγR) que es expresado en algunas células del sistema inmune. La afinidad de dicha unión se ve influenciada por el tipo de N-glicosilación del extremo C-terminal. Se ha observado que la respuesta ADCC se ve favorecida por las IgGs con menor fucosilación. En lo que se refiere a la citotoxicidad dependiente del complemento (**CDC**) se ha determinado que la afinidad de la proteína del complemento C1q a la región Fc del mAb se ve favorecida por la presencia de

glicanos de galactosa terminales y de modo subsiguiente se potencia la respuesta CDC. (11)

Sin embargo, para obtener el perfil de glicosilación se suele proceder con los siguientes pasos: se disocian los glicanos unidos mediante N-glicosilación utilizando N-glicosidasa F (**PNGasaF**), seguido del marcaje de los glicanos con sondas fluorescentes como 2-aminobenzamida y separación mediante técnicas cromatográficas para posteriormente pasar a analizar la fluorescencia. (7)

En el caso de los anticuerpos monoclonales se pone especial énfasis en el análisis a nivel del dominio de reconocimiento del epítipo. Utilizando la digestión con IdeS se puede realizar este tipo de análisis sobre diferentes tipos de inmunoglobulinas (Ig) (figura 7), IgG1, IgG2 e IgG4 además de las proteínas de fusión al fragmento Fc. Gracias al empleo de esta proteasa y la posterior reducción de los puentes disulfuro, se pueden lograr fragmentos de aproximadamente 25kDa que posteriormente se analizan por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (**LC-MS**). (12)

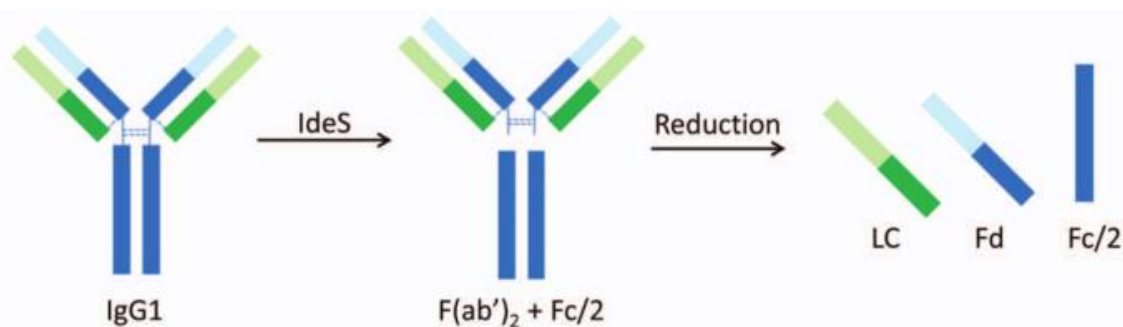


Figura 7. Esquema de un protocolo de digestión con IdeS para la caracterización de anticuerpos monoclonales.

En el caso de la secuenciación de *novio* se suele utilizar una combinación de la degradación de Edman y cromatografía líquida seguida de un tándem de espectrómetros de masas (**LC-MS/MS**).

Las modificaciones post-traduccionales resultan fundamentales a varios niveles, actividad, función, estabilidad, biodisponibilidad o inmunogenicidad. Los puentes disulfuro se evalúan utilizando mapas peptídicos de la proteína nativa acoplados a la detección mediante espectrometría de masas. El número de grupos sulfhidrilo por proteína se puede determinar mediante el ensayo de Ellman's.

La **pureza** del biosimilar en desarrollo, así como del producto de referencia suele ser evaluado mediante técnicas como columnas de exclusión molecular (**SEC**), y el uso de éstas acoplada a sistemas de cromatografía de alta eficiencia (**SE-HPLC**).

SE-HPLC puede ser acoplada con un espectrofotómetro ultravioleta para cuantificar la cantidad de especies monoméricas y agregadas. Además, los datos obtenidos de SEC pueden ser complementados con experimentos de velocidad de sedimentación mediante ultracentrifugación analítica (**AUC-SV**) que permite evaluar el nivel de especies agregadas y detectar agregados de mayor tamaño que no pueden acceder a la columna de cromatografía. La dispersión de luz estática multiángulo acoplada a

columna de exclusión molecular (**SEC-MALS**) nos permite, por su parte, analizar la masa molar promedio de las especies eluidas en cada pico.

Otra de las técnicas para evaluar la pureza es la **electroforesis capilar en gel (CGE)**, en este caso aplicada a especies de bajo peso molecular o fragmentos de especies de mayor tamaño.

La estructura secundaria se analiza mediante dicroísmo circular de ultravioleta (UV) lejano y espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier. Para la estructura terciaria se utiliza dicroísmo circular de UV próximo y espectroscopía de fluorescencia.

Por su parte, la estructura de mayor orden se determina utilizando cristalografía de rayos X que provee de información de alta resolución para los fragmentos de las proteínas. Existen otro tipo de técnicas útiles para la determinación estructural de mayor orden, tales como la resonancia magnética nuclear (**H-NMR**) que permite determinar el entorno de los protones de la proteína como una herramienta comparativa. Otra técnica de interés es el intercambio hidrógeno-deuterio acoplado a espectrometría de masas de alta resolución (**HDX-MS**) que permite discernir pequeñas diferencias estructurales y conformacionales atendiendo a la tasa de intercambio iónico.

La heterogeneidad de cargas se determina utilizando isoelectroenfoque (**IEC**) que separa proteínas intactas o la electroforesis capilar isoeléctrica (**iCE**) que permite separar proteínas desnaturalizadas. Ambos sistemas suelen aparecer acoplados a detectores UV. La estabilidad térmica se determina haciendo uso de calorimetría de barrido diferencial, que monitoriza el desplegamiento específico de la proteína. (13)(7)

En el desarrollo de los biosimilares los estudios no clínicos *in vivo* se llevan a cabo tras la caracterización analítica del fármaco en desarrollo y están enfocados a abordar cualquier tipo de incertidumbre residual que no se pueda solventar por métodos analíticos.

Sin embargo, la cantidad de información procedente de ensayos no clínicos *in vivo* para la aprobación del biosimilar es un punto de divergencia entre las diferentes agencias reguladoras. Desde la EMA desaconsejan su realización o bien un uso mínimo, asumiendo que la confirmación de la equivalencia a nivel analítico permite esperar un perfil de toxicidad no clínica equivalente al ya establecido por el fármaco innovador.

Cambios en el proceso de manufactura, como el uso de diferentes líneas celulares, formulación o modificación de los procesos, pueden justificar estudios comparativos de toxicidad no clínica para garantizar que el uso en humanos es seguro. En cambio, existen agencias más exigentes como Japón o Canadá que requieren de mayor número de estudios de toxicidad más extensos. (7)

El establecimiento de la equivalencia a nivel farmacocinético y farmacodinámico es uno de los pasos esenciales en el desarrollo de un biosimilar, sin embargo, no se pueden determinar con precisión los perfiles PK/PD basándose exclusivamente en estudios no clínicos.

La evaluación de la similitud a nivel clínico implica la necesidad de desarrollar estudios comparativos de PK/PD, inmunogenicidad, eficacia y seguridad. El papel de la fase clínica no es reestablecer la eficacia y seguridad, que ya se ha logrado gracias al

producto altamente similar desarrollado y evaluado por métodos analíticos, sino el de resolver la incertidumbre residual y detectar posibles diferencias clínicamente significativas. Este tipo de estudios también pueden ser llevados a cabo para evaluar la equivalencia del producto tras cambios en los procesos de manufactura. (14)

## DISCUSIÓN

---

### ¿Qué no es un biosimilar?

En el caso de los fármacos de síntesis química, cuando se considera a un producto equivalente al de referencia en calidad, eficacia y seguridad, se lo denomina **Especialidad Farmacéutica Genérica (EFG)** y que comúnmente denominamos genérico. En el caso de demostrarse dicha equivalencia para fármacos de naturaleza biológica se denomina biosimilar. Resulta importante destacar que esta diferencia se fundamenta en el modo de producción y naturaleza del fármaco, así como en su subsiguiente marco regulador, no siendo así en términos de seguridad, calidad o eficacia.

A pesar de estas semejanzas entre genéricos y biosimilares, es fundamental discernir entre la complejidad de lograr un perfil similar de calidad, eficacia y seguridad entre un medicamento de síntesis química y uno de procedencia biológica. Esta diferencia se debe a la propia naturaleza del fármaco, ya que por lo general los fármacos de síntesis química son moléculas estables, de bajo peso molecular y por lo tanto **más fácilmente reproducibles y estandarizables** en su producción.

Sin embargo, los productos biológicos son generalmente moléculas o macromoléculas de elevado peso molecular, con gran complejidad estructural, tanto por su sensibilidad a las condiciones ambientales como por la variabilidad entre conformaciones o estados. Ha de tenerse en cuenta que la mayor parte de fármacos biológicos son proteínas, lo que implica la posibilidad de coexistencia de diferentes isoformas, microheterogeneidad y una gran correlación entre estructura y función que implican una **variabilidad mucho mayor que en el caso de los medicamentos de síntesis química**. Esta variabilidad ha de ser minuciosamente controlada a pesar de ser **inherente a los procesos de producción biológica**.

Los obstáculos principales que necesitan ser salvados durante la producción de un biosimilar son: la dificultad de conseguir imitar con la máxima exactitud posible la estructura a nivel molecular del fármaco innovador al ser producido de un modo alternativo, la incapacidad de anticipar las posibles consecuencias clínicas que pueden venir derivadas de esas pequeñas diferencias estructurales y finalmente la limitación de técnicas analíticas que confirmen con exactitud la equivalencia estructural. Estos problemas son de mayor grado cuanto mayor es la complejidad estructural del biológico innovador.

Debido a todas estas limitaciones, desde las agencias reguladoras se suele exigir la demostración de que esas pequeñas diferencias estructurales no afecten a la calidad, seguridad o eficacia del biosimilar, lo que se demuestra a través de ensayos clínicos comparados que permiten dilucidar algún posible impacto terapéutico adverso.



El ejercicio de comparabilidad ha de ser mucho más profundo que el utilizado para los medicamentos genéricos. Se necesitan estudios comparados, tanto preclínicos como clínicos, que demuestren la equivalencia a nivel farmacocinético, farmacodinámico, y de seguridad y eficacia al que se le suma el seguimiento de farmacovigilancia. (3)(7)(4)(16)

Todo ello deriva en un incremento de los costes significativo respecto al desarrollo de un genérico, tanto a nivel económico como temporal. Es por esto por lo que la inversión llevada a cabo para un medicamento genérico puede oscilar entre los 2-3 años, con una inversión económica de entre 1-4 millones de USD. Por su parte, el desarrollo de un biosimilar puede oscilar entre los 7-8 años y con inversiones de entre 100-250 millones de USD. (6)

Otro tipo de medicamentos son los que se han denominado **biológicos no comparables**. Estos fármacos son el resultado del desarrollo del sector biofarmacéutico y biotecnológico en algunos países emergentes como podrían ser Brasil, India o China que, sin embargo, **no cuentan con agencias reguladoras tan estrictas o garantistas** como la EMA, FDA u otras agencias como la japonesa o canadiense.

Esto ha conducido a la aprobación de biosimilares que no cumplen las exigencias europeas, ya que se han detectado diferencias estructurales importantes bajo las cuales las agencias de medicamentos más garantistas no hubieran permitido lanzar al mercado el producto, o al menos no bajo la denominación de biosimilar.

La importancia de estas diferencias radica en que pueden suscitar implicaciones terapéuticas notables, más difícilmente demostrables en estos países que en Europa, ya que carecen de sistemas de farmacovigilancia tan consolidados como los europeos. Es por esto por lo que cada vez es más extendida la denominación de biológicos no comparables para este tipo de medicamentos.

Existen productos farmacológicos que cubren el espectro de innovación que se encuentra entre los biológicos innovadores y los biosimilares, son los denominados **biobetters**. Se trata de fármacos semejantes al innovador que **introducen leves diferencias a nivel estructural que favorecen su acción terapéutica**, por lo tanto, su vía de aprobación no irá encaminada a estudios comparativos frente al innovador que demuestren su equivalencia en las características farmacológicas, sino a estudios comparativos que demuestren su superioridad.

Esa diferencia a nivel de estrategia los convierte en una aproximación totalmente diferente a la de los biosimilares. Este tipo de fármacos no son novedosos en cuanto a la diana terapéutica, estrategia farmacológica o indicaciones sobre otras patologías. Sin embargo, es importante remarcar que no se trata de biosimilares y no solo en términos de clasificación, sino de comercialización y de uso clínico.

Uno de los ejemplos más representativos de este tipo de fármacos biotecnológicos y mejorados es la insulina glargina, lanzada al mercado por Lantus. Se trata de una insulina modificada obtenida por tecnología de DNA recombinante.

Este tipo de insulina tiene la capacidad de microprecipitar en el tejido subcutáneo, de tal modo que se produce una liberación gradual y mantenida en el tiempo en forma de hexámeros de insulina, favoreciendo una actuación terapéutica más prolongada.

Existe otra serie de fármacos que podrían aprobarse *a priori* por la vía reguladora de los biosimilares. Sin embargo, la biofarmacéutica que lo ha desarrollado puede no desear acreditar su equivalencia al medicamento innovador a pesar de ser presumible. Este tipo de fármacos se denominan **stand-alone** o de desarrollo no comparado ya que sus estudios se asemejan más a los necesarios para la aprobación de un innovador que para el caso de los biosimilares.

Esto suele llevarse a cabo en situaciones en los que estudios de comparabilidad tempranos muestran diferencias que no serían salvadas en el caso de que se quisiera aprobar como biosimilar. Sin embargo, **el grado real de innovación de estos fármacos resulta tan limitado como en el caso de los biosimilares.** (3)(4)(15)(17)

### Aspectos legales y económicos de los biosimilares

Actualmente, la aprobación de un medicamento biosimilar requiere de su evaluación por parte de **Agencia Europea de Medicamentos** (EMA), en concreto del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP). El periodo de evaluación tiene una duración de 210 días y termina con la opinión científica del CHMP, el cual está integrado por miembros de las autoridades regulatorias de los diferentes estados miembros de la Unión Europea. Tras este periodo y la evaluación de la opinión del CHMP el veredicto es dictado por la Comisión Europea.

Se trata de un **proceso centralizado** que valida el uso del fármaco en todos los estados miembros de la UE, así como del espacio económico europeo que comprende Noruega, Liechtenstein e Islandia. Todo ello deriva en una **ficha técnica única** que incluirá las mismas indicaciones terapéuticas en todos estos países. El establecimiento en el ámbito del sistema sanitario nacional de cada uno de estos países, así como el precio final del fármaco corresponden a las autoridades de cada país miembro.

### Directrices

La EMA fue el primer organismo en desarrollar directrices específicas para el uso de biosimilares en el año 2005 (figura 8), dándose la aprobación del primero de ellos un año después. La última actualización de las **directrices generales** se presentó en noviembre de 2014, mientras que las **directrices específicas** fueron modificadas durante 2016.

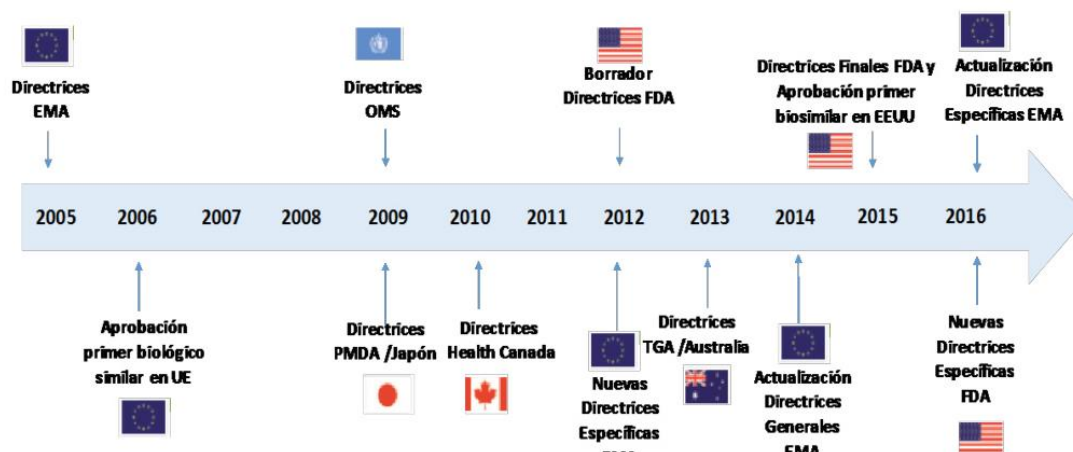


Figura 8. Cronograma que resume la publicación de las primeras directrices.

Como norma general las directrices reguladoras de este tipo no tienen peso legal, sin embargo, en el caso de los biosimilares existe un **carácter vinculante** asociado al cumplimiento necesario de las mismas. El contenido de estas directrices generales hace referencia a aspectos de carácter clínico y no clínico, así como al proceso de fabricación, calidad, seguridad y eficacia de los biosimilares.

También **aparecen contenidos específicos** atendiendo al tipo de fármaco particular, existiendo guías específicas publicadas para el caso de anticuerpos monoclonales, eritropoyetinas, factores estimulantes de colonias o diferentes tipos de interferón entre otros.

La aprobación de un biosimilar requiere de un exhaustivo ejercicio de comparabilidad entre el medicamento de referencia y el biosimilar que busca la aprobación por parte de los comités reguladores, aportando estudios comparativos, tanto a nivel clínico como no clínico, y también en términos de comportamiento farmacológico y de calidad. Es por esto por lo que también se han publicado otro tipo de directrices relevantes, como las enfocadas a la comparabilidad o inmunogenicidad.

En el caso de las directrices europeas la extrapolación a otras indicaciones no se lleva a cabo como norma general, sino que ha de ser evaluado caso por caso basándose en los datos disponibles de carácter clínico y no clínico.

La **Organización Mundial de la Salud** publicó en el año 2009 sus propias directrices para la evaluación de productos biosimilares, basándose en las directrices redactadas por la EMA unos años antes.

Estas directrices pretenden ser un punto de partida o referencia para el desarrollo de las normativas venideras sobre biosimilares, atendiendo a los principios básicos en términos de calidad, seguridad y eficacia. Se persigue también con la publicación de estas lograr una cierta convergencia en cuanto al contenido regulatorio, de tal modo que exista una cierta homogeneidad entre los distintos países.

Posteriormente se han ido publicando informes y otro tipo de documentos más específicos que tratan temas de especial interés en biosimilares, como es la evaluación de la bioequivalencia o la implementación de los nuevos fármacos aprobados.

En el año 2010 se estableció en **Estados Unidos** la legislación específica en cuanto a la regulación de los biosimilares se refiere. Esta se incluía en la gran reforma sanitaria Patient Protection and Affordable Care Act, en concreto en la sección 351 (k), durante el gobierno de Obama. En ella se establecía un protocolo denominado “**Autorización abreviada de biosimilares (aBLA)**” que permitía agilizar e incentivar los procesos de aprobación y diseño de un biosimilar. Algunas de estas ventajas son el uso de tamaños muestrales reducidos en los ensayos clínicos o, en el caso de los fármacos de uso pediátrico, periodos de exclusividad en cuanto a intercambiabilidad de año a año y medio. Es decir, en los que su intercambio por otro biosimilar aprobado a posteriori estaría protegido.

La presión de fabricantes de medicamentos biológicos innovadores propició que se incluyesen también periodos de exclusividad ampliados para los biológicos de referencia, que pasó a ser de 12 años frente a los 5 años de exclusividad al que están sujetos los demás fármacos, quedando así sus intereses más protegidos frente a este mecanismo acelerado de aprobación.

Finalmente, en 2015 se publicaron las **directrices finales de la FDA**. Estas no tienen poder legal, sino que se trata de sugerencias y recomendaciones en lo referido a bioequivalencia, procedimientos de producción y evaluación que orienten los expedientes de solicitud para la aprobación de nuevos fármacos.

Canadá, así como Australia y Japón, cuentan también con exigentes normativas para la aprobación de biosimilares y se encuentran inspiradas por la EMA. (6)(18)(19)(3)(20)

## Acceso al mercado

La capacidad de los biosimilares para penetrar en el mercado de los diferentes países depende, en gran parte, de las diferentes medidas incentivadoras aprobadas, así como de una mayor cultura de uso de los fármacos genéricos. (21)

Se observa que los biosimilares de primera generación, es decir, aquellos que fueron aprobados en primer lugar y de menor complejidad (EPO, G-CSF y HGH) son los que tienen una mayor penetración de modo general en los estados miembros de la UE. (22)

La reducción del coste de estos puede llegar al 50% en la UE, dependiendo del tipo de producto y de la actuación del estado particular que, como término medio, se sitúa en el 25% y 30% respecto al medicamento de referencia. Algunos de los factores que más influencia tienen sobre la capacidad de penetrar en el mercado son los diferentes tipos de regulación en lo referido a sustitución y/o intercambiabilidad (figura 9) o el tipo de acceso al mercado.

Existen diferentes modos de acceder al mercado. En el caso de España, Francia o Italia se lleva a cabo mediante concurso público a nivel hospitalario, en Reino Unido y Dinamarca se realiza tanto a nivel hospitalario como extra-hospitalario, mientras que países como Alemania proceden tanto a través de licitaciones públicas como contratos privados a hospitales.

La **intercambiabilidad** hace referencia al proceso médico de sustitución de un fármaco por otro, del cual se espera un mismo efecto terapéutico en un paciente con una condición clínica concreta al comienzo del tratamiento, siempre bajo el acuerdo o prescripción directa del prescriptor. En general está permitida en los países que son capaces de costear este tipo de fármacos.

La **sustitución** es definida como la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente o intercambiable a nivel de farmacia y sin consulta o recomendación previa del prescriptor. Muchos de los países tienen normas que lo prohíben o limitan, mientras que unos pocos la permiten abiertamente, como es el caso de Polonia, uno de los países donde los biosimilares han penetrado con mayor intensidad.



Figura 9. Esquema del contexto regulatorio europeo en lo referido a sustitución.

En el caso de España los biosimilares son fundamentalmente de uso hospitalario y su adquisición se realiza normalmente a través de compras directas y concursos públicos, por área terapéutica. Los Comités Farmacoterapéuticos son quienes deciden qué biológicos incluir en los formularios del hospital. (6)

### Caso práctico: Desarrollo de un biosimilar, CT-P13

CT-P13 es un **anticuerpo quimérico murino-humano** tipo IgG1, cuyo principio activo es denominado infliximab, que se une con gran afinidad al Factor de Necrosis Tumoral alfa (**TNF $\alpha$** ), tanto a su forma soluble (sTNF $\alpha$ ) como a su forma anclada a la membrana celular (tmTNF $\alpha$ ). Se compone de un par de cadenas pesadas idénticas de 450 aminoácidos y dos cadenas ligeras idénticas de 214 aminoácidos.

El desarrollo de CT-P13 se llevó a cabo por la compañía **Celltrion®** y comenzando en 2008 con las directrices de la EMA como guía y finalizando con la aprobación de este en 2013, actualmente se comercializa en 67 países. CT-P13 fue desarrollado sistemáticamente para ser un producto de gran similitud con Remicade en términos de principio activo, formulación y producto final. Presenta la misma secuencia de aminoácidos y es producido en la misma línea celular.

Sp2/0-Ag14 es la línea celular que expresa CT-P13, que se produce como proteína de secreción. Dichas células fueron transformadas con un vector de expresión que contiene las secuencias génicas necesarias para la expresión de las cadenas pesadas y ligeras, bajo el control de una secuencia promotora comúnmente usada para expresar productos terapéuticos.

Para poder cribar la población celular modificada y seleccionar un clon que combine productividad, estabilidad genética y capacidad de producir el anticuerpo adecuadamente, se han de purificar los productos de estos y caracterizarlos. Posteriormente se ha de propagar el clon, definir y desarrollar las características de su cultivo, testando diferentes medios de cultivo y diferentes estrategias para proveer los elementos requeridos para lograr un sistema productivo robusto y de calidad. (23)

La producción a gran escala de CT-P13 implica una serie de pasos de purificación. Partiendo de la solución a la que se secreta la proteína se lleva a cabo una cromatografía de afinidad con proteína A, un tratamiento a pH ácido, una cromatografía de intercambio catiónico y una cromatografía de intercambio aniónico seguida de nanofiltración, a la que siguen ultrafiltración para terminar con una filtración final. (24)

En el desarrollo de CT-P13 se llevó a cabo en primer lugar un intenso ejercicio de caracterización físico-química entre diversos lotes de CT-P13 y Remicade, usando lotes con producción en la UE y USA mostrando una gran similitud entre los productos. Una gran diversidad de técnicas analíticas fueron utilizadas para lograr dicha caracterización y determinar su equivalencia (tabla 3).

Analytical Test Method	Purpose
<b>Primary Structure</b>	
Peptide Mapping (HPLC)	Comparison of tryptic peptide map by visual inspection
Peptide Mapping (LC-MS)	Comparison of peptide coverage and chemical modifications
Post Translational Modifications by Peptide Mapping	Comparison of post-translational modification
Intact Mass (reduced) (LC-MS)	Determination of molecular weight by mass spectrometry
Amino Acid Analysis/Molar Absorptivity	Determination of amino acid composition and molar absorptivity and extinction coefficient
Product Oxidation (Peptide Mapping LC-MS)	Comparative evaluation of oxidized species
N-terminal, C-terminal Sequencing	Comparison of N-terminal and C-terminal sequences
<b>Higher Order Structure</b>	
FTIR	Comparison of secondary structures
DSC	Evaluation of thermal stability and determination of thermal transition temperatures
CD	Comparison of secondary and tertiary structures
Free Thiol Analysis	Comparison of the amount of free sulfhydryl groups
Disulfide Bond	Comparison of disulfide bond location
Antibody Array	Comparison of protein conformational change
Comparative Evaluation of Fc Structure Using X-ray Crystallography <sup>1</sup>	Comparative evaluation of the crystal structures of the Fc region
<b>Protein Content</b>	
Protein Concentration (UV <sub>280</sub> )	Protein Concentration (UV <sub>280</sub> )
Product specific ELISA <sup>1</sup>	Comparative determination of protein concentration
<b>Purity/Impurity</b>	
SEC-HPLC	Determination of aggregate content and monomeric purity
Reduced/Non-reduced CE-SDS	Determination of electrophoretic mobility and purity under non-reducing and reducing conditions
SEC-MALS	Determination of aggregate/monomeric contents and molecular weight
AUC	Determination of aggregate/monomeric contents
<b>Charge Variants</b>	
IEF	Comparison of isoelectric point(s)
IEC-HPLC	Comparison of charge variant distribution
<b>Glycosylation</b>	
Oligosaccharide Profiling	Comparison of oligosaccharide patterns (e.g. G0, G0F, G1F and G2F)
N-linked Glycan Analysis	Comparison of N-linked oligosaccharide structures, attachment sites and distribution
Sialic Acid Analysis	Determination of sialic acid content
Monosaccharide Analysis	Comparison of neutral and amino sugar composition
Glycation	Comparison of glycation ratio and attachment sites

Tabla 3. Relación de las diferentes técnicas analíticas empleadas junto al propósito de estas.



Dentro de esta misma fase también se estudió de modo comparativo sus diferentes actividades biológicas a través de los siguientes ensayos (tabla 4).

Activity	Assay	Purpose
Binding to sTNF $\alpha$	<i>In Vitro</i> TNF $\alpha$ Neutralization	Comparison of neutralizing effect on TNF $\alpha$
	TNF $\alpha$ Binding Affinity (ELISA)	Comparison of sTNF $\alpha$ (solid phase fixed) binding affinity
	Caco-2 (Cytokine Suppression)	Comparison of suppression of cytokine release (IL-6 and IL-8) in an <i>in vitro</i> IBD model
	Caco-2 (Apoptosis) <sup>1</sup>	Comparison of inhibitory effect on apoptosis in an <i>in vitro</i> IBD model by blocking sTNF $\alpha$
Binding to tmTNF $\alpha$	Cell Based Binding Affinity	Comparison of cell based binding affinity to tmTNF $\alpha$
	Induction of Apoptosis by Reverse Signaling (FACS)	Comparison of apoptotic effect
	Inhibition of Cytokine Release by Reverse Signaling	Comparison of TNF $\alpha$ binding affinity with regards to cytokine suppression (reverse signaling)
	Induction of Regulatory Macrophages	Comparison of regulatory macrophage induction potential
	Suppression of T cell Proliferation by Regulatory Macrophages	Comparison of suppression of T cell proliferation by induced regulatory macrophages
	Wound Healing by Regulatory Macrophages	Comparison of "wound healing" effect of colorectal epithelium cells by induced regulatory macrophages
FcRn Binding	FcRn Binding Affinity (SPR)	Comparison of FcRn binding affinities
C1q & CDC Activity	C1q Binding Affinity (ELISA)	Comparison of C1q binding affinity
	CDC	Comparison of CDC cell based activity
Fc Binding	Fc $\gamma$ RIIIa V Type Binding Affinity (SPR)	Comparison of various Fc Receptor binding affinities
	Fc $\gamma$ RIIIa F Type Binding Affinity (SPR)	
	Fc $\gamma$ RIIb Binding Affinity (SPR)	
	Fc $\gamma$ RIIa Binding Affinity (SPR)	
	Fc $\gamma$ RIIb Binding Affinity (SPR)	
	Fc $\gamma$ RI Binding Affinity (ELISA)	
	<i>Ex Vivo</i> Binding in 1% BSA with NK Cells	Comparison of binding to Fc $\gamma$ RIIIa to isolated NK cells ( <i>ex vivo</i> ) from healthy donors
	<i>Ex Vivo</i> Binding in 50% Serum with NK Cells	Comparison of binding to Fc $\gamma$ RIIIa to isolated NK cells ( <i>ex vivo</i> ) from healthy donors
tmTNF $\alpha$ & Fc Binding	ADCC using PBMC (Healthy Donor)	Comparative ADCC using PBMC from healthy donors
	ADCC using NK Cells (Healthy Donor)	Comparative ADCC using NK cells from healthy donors
	ADCC using LPS-stimulated Monocytes and NK Cells	To investigate ADCC response between LPS-stimulated monocytes compared to tmTNF $\alpha$ Jurkat target cells
tmTNF $\alpha$ expression	Evaluation of Expression Level of tmTNF $\alpha$ on IBD Patient LPMC	To evaluate expression level of tmTNF $\alpha$ on monocytes/macrophages from healthy PBMC or IBD patient LPMC

Tabla 4. Relación de los diferentes ensayos de caracterización biológica empleados junto al propósito de estos

Posteriormente tuvo lugar la fase de desarrollo no clínico, que comprendía ensayo de screening de unión *in vitro* en varias especies, estudios de reactividad cruzada en tejidos humanos, un análisis farmacodinámico y dos estudios a nivel toxicológico en ratas.

Finalmente se llevó a cabo la fase de desarrollo clínico, donde se determinaron las características farmacodinámicas, su potencial inmunogénico, seguridad y eficacia de modo comparado a Remicade en 3 ensayos clínicos.

- Ensayo de 54 semanas en 250 pacientes de espondilitis anquilosante. Múltiples dosis, doble ciego, aleatorizado, controlado, con diseño de grupos paralelos.
- Ensayo de 54 semanas en 606 pacientes de artritis reumatoide. Múltiples dosis, doble ciego, aleatorizado, controlado, con diseño de grupos paralelos.

- Ensayo de dosis única sobre pacientes sanos. Doble ciego, aleatorizado, controlado, con diseño grupos paralelos.

El objetivo principal del estudio en espondilitis anquilosante era determinar la equivalencia farmacocinética, mientras que determinar el perfil de seguridad, inmunogenicidad y eficacia era un objetivo secundario. En el ensayo clínico de artritis reumatoide la determinación de la eficacia era el objetivo perseguido. (25) (26)

En el caso de la Unión Europea, en su aprobación, se llevó a cabo la extrapolación a todas las indicaciones del medicamento de referencia, asumiendo que al haberse demostrado su alta similitud a través de numerosas vías se puede esperar actividad clínica similar en todas las condiciones en las que el producto de referencia ha sido testado y aprobado.

---

## CONCLUSIÓN

---

Las directrices creadas por la EMA han sido inspiradoras para las demás agencias reguladoras, propiciando la llegada al mercado de un gran número de biosimilares. La creación de una vía reguladora, basada en la eficacia de los métodos analíticos para determinar la equivalencia con el fármaco innovador, ha permitido la reducción de costes en la obtención de fármacos de calidad ya demostrada y con una importante demanda en el mercado.

La aprobación de biosimilares genera competitividad en el mercado de los fármacos biológicos, ya que favorece que un mayor espectro de pacientes, con menos recursos económicos, tengan acceso a este tipo de fármacos. También ha supuesto un importante ahorro gracias a su implantación en los sistemas de salud de los diferentes países, en la medida en la que el mercado y la regulación han determinado el grado de su implantación.

El interés en el desarrollo de este tipo de fármacos parece que va a continuar en aumento, debido al gran mercado existente tras expirar la patente del biológico innovador y a las indicaciones de estos tratamientos, que responden en muchos casos a patologías crónicas que por tanto sostienen su demanda. Este hecho ha propiciado que muchas empresas ajenas al sector biofarmacéutico se decidan a invertir en el desarrollo de estos. El desarrollo de los biosimilares es uno de los sectores mas activos dentro del ámbito biosanitario.

El valor añadido de los biosimilares no es, por tanto, el tratamiento de nuevas patologías, sino el de la mejora de la accesibilidad a fármacos ya existentes que tienen un elevado precio debido a sus propias características y necesidades de producción. Dado que nos encontramos bajo el umbral de un marco legal garantista como la EMA debería favorecerse la implantación y difusión de los biosimilares, que ya repercuten positivamente a nivel de control de gasto y a su vez, su desarrollo supone una inversión económica capaz de dinamizar el sector biosanitario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Moorkens E, Meuwissen N, Huys I, Declerck P, Vulto AG, Simoens S. The market of biopharmaceutical medicines: A snapshot of a diverse industrial landscape. *Front Pharmacol*. 2017;8(JUN).
2. Kesik-Brodacka M. Progress in biopharmaceutical development. *Biotechnol Appl Biochem*. 2017;
3. Pi G, Zaragoza F, Villaescusa L. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad. Salón de actos Ernest Lluch. Fundación Gaspar Casal. 2017
4. De Mora F. Biosimilar: What it is not. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):949–56.
5. Ramanan S, Grampp G. Drift, evolution, and divergence in biologics and biosimilars manufacturing. *BioDrugs*. 2014;28(4):363–72.
6. Zozaya N, Pérez-Camarero S, Martínez-Galdeano L. La regulación y financiación de los medicamentos biosimilares en la OCDE [Internet]. Weber.Org.Es. 2017. 41 p. Available from: [http://weber.org.es/wp-content/uploads/2017/11/La\\_Regulacion\\_y\\_financiacion\\_de\\_los-biosimilares\\_en\\_la-OCDE\\_weber.pdf](http://weber.org.es/wp-content/uploads/2017/11/La_Regulacion_y_financiacion_de_los-biosimilares_en_la-OCDE_weber.pdf)
7. Kirchhoff CF, Wang XM, Conlon HD, Anderson S, Ryan AM, Bose A. Biosimilars : Key regulatory considerations and similarity assessment tools. 2017;(August):2696–705.
8. AL-Sabbagh A, Olech E, McClellan JE, Kirchhoff CF. Development of biosimilars. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2016;45(5):S11–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.01.002>
9. Crommelin DJA, Shah VP, Klebovich I, McNeil SE, Weinstein V, Flühmann B, et al. The similarity question for biologicals and non-biological complex drugs. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2015;76:10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.04.010>
10. Chow S. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat*. 2015;6(4):304–12.
11. Higel F, Seidl A, Sörgel F, Friess W. N-glycosylation heterogeneity and the influence on structure, function and pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc fusion proteins. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2016;100:94–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.01.005>
12. An Y, Zhang Y, Mueller H, Shameem M, Chen X. Application of IdeS proteolysis in IgG domain-specific characterization A new tool for monoclonal antibody analysis. 2014;(August):879–93.
13. Berkowitz SA, Engen JR, Mazzeo JR, Jones GB. Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2012;11(7):527–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3746>
14. McCamish M, Woollett G. The continuum of comparability extends to biosimilarity: How much is enough and what clinical data are necessary? *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(4):315–7.

15. Alerany C, Armellini A, Bosó V, Calvo G, Cruz E, Diego L, et al. Libro Blanco de los medicamentos biosimilares en España: Calidad Sostenible. Fundación Gaspar Casal. 2014. 290 p.
16. Yang, Chow S-C, Endrenyi L, Lachenbruch, Chi. Scientific factors for assessing biosimilarity and drug interchangeability of follow-on biologics. Biosimilars [Internet]. 2011;Volume 1:13–26. Available from: <https://www.dovepress.com/scientific-factors-for-assessing-biosimilarity-and-drug-interchangeabi-peer-reviewed-article-BS>
17. López-Pérez MJ. Presente Y Futuro. En: Solemne apertura del curso de la academia de farmacia Reino de Aragón. Colegio oficial de farmacéuticos de Zaragoza. 2010. 17-29.
18. CHMP. Guideline on similar biological medicinal products. 2014;44(October 2014):1–7. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)
19. EMA. The European regulatory system for medicines: A consistent approach to medicines regulation across the European Union. 2016;1–6. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf)
20. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe : development and evolution of the regulatory pathways. 2017;1509–15.
21. Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Declerck P, Simoens S, Vulto AG. Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European union: The case of biosimilar monoclonal antibodies. Front Pharmacol. 2016;7(JUN):1–9.
22. Rémuzat C, Dorey J, Cristeau O, Ionescu D, Radière G, Toumi M. Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. J Mark Access Heal Policy [Internet]. 2017;5(1):1272308. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2016.1272308>
23. Celltrion. CT-P13 FDA Advisory Committee Briefing Document. 2016;13:349. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM484860.pdf>
24. Drugs & and & Health & Products Summary Basis of Decision ( SBD ) Recent Activity for Jardiance Post-Authorization Activity Table ( PAAT ) for Jardiance Summary Basis of Decision ( SBD ) for Jardiance. 2016;4:1–11.
25. Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. Arthritis Res Ther [Internet]. 2016;18(1):82. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-016-0981-6>
26. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. Arthritis Res Ther. 2016;18(1):1–11.